Aus dem Krankenhaus Wilmersdorf, Achenbachstraße
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Baetzner

# Beitrag zur Neospiranwirkung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von
**Ulpiano v. Ondarza**
aus Schwerin i/M.

Tag der Promotion: 1. Juli 1939

Buchdruckerei Karl Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Siebeck

Referent: Prof. Baetzner

Korreferent: Prof. Rostock

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bei der Beurteilung eines therapeutischen Erfolges muß man aus den verschiedensten Gründen eine gewisse Zurückhaltung üben. Bei der Beurteilung eines Analeptikums, eines Atmung und Kreislauf anregenden Mittels, ergeben sich ganz besonders große Schwierigkeiten, da der jeweilige Zustand z. B. des Herzgefäßapparates, der Grad seiner Leistungsfähigkeit durch eine große Anzahl von Faktoren bestimmt wird und stets als ein labiles Produkt vielfacher endogener und exogener Bedingungen anzusehen ist und durch mannigfaltige Umstände in dem einen oder anderen Sinne beeinflußt werden kann.

Haffner in Tübingen hat in Untersuchungen über die analeptische Wirkung alkylierter Säurediamide am Tier bei dem Orthophthalsäuredidiäthylamid (Neospiran) eine besonders günstige Wirkung festgestellt.

Die Wirkung wurde an Normaltieren und narkotisierten Tieren geprüft. Beim Normaltier kommt es als erste Wirkung zu deutlicher Anregung der Atmung und zur Belebung, zu spontaner und reflektorischer Uebererregung und zu Atembeschleunigung. Am narkotisierten Tier steht eine außerordentlich starke Weckwirkung im Vordergrund. Die durch Narkose herabgesetzte Atmung oder die durch Morphin erzeugte Atemlähmung wird schon sichtbar gebessert bei Dosen, die sonst noch keine anderen Wirkungen besitzen. Der Blutdruck zeigt ein allmähliches länger anhaltendes Ansteigen, bei ungeschädigtem Blutdruck bis zu 20%, wogegen die Wirkung noch deutlicher zum Ausdruck kommt, wenn der Blutdruck vorher sichtbar gesenkt worden war. Besonders betont wird die Raschheit des Wirkungseintritts nicht nur bei intravenöser Zufuhr, sondern auch bei subkutaner und rektaler Applikation.

Ueber die Ergebnisse dieser Untersuchungen im Einzelnen berichtet Glauner. Das Gesamtergebnis faßt er folgendermaßen zusammen:

Bei einer pharmakologischen Untersuchung einiger an Stickstoff doppelt alkylierter Säurediamide ergab sich, daß alle untersuchten Körper als Anfangsstadium einer allgemeinen schließlich durch Krampfwirkung zum Tode führenden zentralen Erregungswirkung eine mehr oder weniger ausgeprägte antinarkotische und atemerregende Wirkung besitzen. Von den untersuchten Substanzen zeigt sich beim Orthophthalsäuredidiäthylamid die günstigste Wirkung; seine Wirkung auf das Atemzentrum und gegenüber der Allgemeinnarkose übertrifft die bisher bekannten Analeptika.

Daneben kommt ihm eine schwache positive (wohl auch zentral bedingte) blutdrucksteigernde Wirkung zu. Die Substanz ist fast unbeschränkt wasserlöslich, von neutraler Reaktion, ohne Schaden sterilisierbar und auch sonst beständig, sodaß ihre klinische Erprobung als allgemeines zentrales Analeptikum sehr wünschenswert wäre.

Baetzner wandte als erster Neospiran klinisch an und hat bei seinen ersten Proben eine ganze Reihe Sterbender mit den Zeichen schwerster Atem- und Kreislaufinsuffizienz mit tiefer Bewußtseinsstörung durch Injektion von Neospiran vorübergehend ins Bewußtsein zurückgerufen, sodaß sie wieder ansprechbar wurden. Dabei wurde das Neospiran, solange seine Wirkung noch nicht sicher feststand, immer erst dann angewandt, wenn die schon bekannten Analeptika ohne Erfolg geblieben waren. Damit waren natürlich die positiven Ergebnisse besonders hoch zu werten. Die klinische Wirkung des Neospiran wurde folgendermaßen beschrieben: Der in völliger Apathie daliegende Patient zeigt plötzlich Bewegungen der Gesichtsmuskulatur, der Arme, es folgen Augenaufschlag und tiefe Atemzüge, Niesen und Grimassieren. Sehr bald wird die Atmung regelmäßig, tief und beschleunigt, der Puls wieder fühlbar. Gesicht und Schleimhaut erhalten wieder eine rosige Farbe, der Kreislauf ist in Gang gekommen, der Patient wird wach und ansprechbar.

Auf Grund dieser Resultate bei den ersten Proben wandte Baetzner das Neospiran in vielen Fällen bei akutem Kreislauf- und Atmungskollaps mit bestem Erfolg an. Dabei war die Wirkung auf das Atemzentrum immer wieder besonders auffallend.

## I. Klinische Beobachtungen über die Beeinflussung der Atmung.

Die Atmung wurde, wenn sie unregelmäßig war, gleichmäßiger, häufiger und tiefer. Es erfolgte oft als erste Wirkung ein ganz tiefer Atemzug, an dem sich dann die geregelte Atmung anschloß. So trat z. B. bei einem bewußtlos aufgefundenen Mann nach 2 ccm Neospiran i. v. eine derartig tiefe und große Atmung ein, daß ein hinzugebetener Internist ein diabetisches Coma in Erwägung zog.

Aus der Reihe der mit Neospiran behandelten Kranken sei über zwei besonders klare Fälle ausführlicher berichtet.

1. Sehr eindrucksvoll war z. B. die Wirkung des Neospiran bei einem Fall von vollkommener Atemlähmung nach einer in Evipan-Aether-Narkose

durchgeführten Cholecystektomie. Es setzte 4 Std. nach der Operation nach einer Injektion von 2 Amp. Dilaudid eine ganz schwere vollkommene Atemlähmung mit hochgradigster Zyanose ein. Hierbei zeigte sich die Wirkung des Neospiran folgendermaßen:

15 Uhr: Pat. erhält sofort 0,2 g Neospiran in 4 ccm Traubenzucker i.m. Hierauf Wiedereinsetzen der Atmung, jedoch nur 6—8 Atemzüge pro Minute. Einatmen von Kohlensäure bringt keine Besserung. Andauernde Bewußtlosigkeit.

15.15 Uhr: Jetzt erhält Pat. 0,1 g Neospiran in 20 ccm Traubenzucker i.v. Während der Injektion, beim 8. ccm, wird die Atmung besser (15. Minute), die einzelnen Atemzüge werden viel tiefer, es treten Bewegungen des Gesichts auf, Reiben der Augen und der Nase. Pat. unterhält sich mit der Schwester und ist über den Ort vollkommen orientiert. Nach Injektion der ganzen Dosis 16 Atemzüge/Minute.

15.18 Uhr: zeigt sich ein feinschlägiger Tremor der Finger, keine Krämpfe. Pat. erkennt Anwesende und spricht sie mit Namen an. Sie gibt an, sie habe keine Schmerzen, sie träume.

15.35 Uhr: Pat. spricht nur noch auf stärkere Reize an, atmet nicht mehr spontan, die Zuckungen der Hände und Finger lassen etwas nach, werden aber sofort wieder etwas stärker, wenn Pat. einigemale tief geatmet hat.

15.45: Pat. ist wieder ziemlich somnolent und spricht nur noch auf starke Reize an. Pat. bekommt jetzt Kohlensäure, darauf wird die Atmung wieder etwas besser. Es treten aber sofort wieder Zuckungen der Finger auf.

15.55 Uhr: Pat. spricht nur noch auf ganz starke Reize an, hat aber keine Spontanatmungen mehr. Pat. erhält jetzt laufend Neospiran i.m. Es tritt im Verlauf der nächsten Stunden eine weitgehende Besserung der Atmung ein und etwa $3^1/_2$ Std. nach dem Anfall ist die Atmung wieder vollkommen normal und regelmäßig. Pat. ist wach und gibt geordnete Antworten.

Es zeigt sich hier, daß das Neospiran selbst bei schwerster mit starker Zyanose verbundener Atemlähmung die Atmung wieder in Gang bringt und durch wiederholte Injektionen den bedrohlichen Zustand über längere Zeit und schließlich endgültig zu bannen vermag. Man muß dabei, wenn man eine länger anhaltende Wirkung erzielen will, die intravenösen Injektionen in regelmäßigen Abständen wiederholen, da die Neospiranwirkung sehr flüchtig ist. Die intramuskuläre Applikation quasi als Depot hält erklärlicherweise etwas länger an. Eine Kombination von intravenöser Gabe mit intramuskulärem Depot hat also den Vorteil, sofort zu wirken und diesen Zustand über eine längere Zeit aufrecht zu erhalten.

2. Noch ein anderer Fall möge die starke Wirkung des Neospiran speziell auf das Atemzentrum, verdeutlichen. Es handelte sich um einen Suizidversuch mit Leuchtgas und Halsschnitt; die Patientin wurde in völlig bewußtlosem Zustand eingeliefert.

11.20 Uhr: 0,1 g Neospiran in 20 ccm Traubenzucker i.v. Nach 2 Minuten, beim 12. ccm, hebt Patient die Hände hoch, schlägt die Augen auf, macht tiefe Atemzüge und stöhnt leise. Die Pupillen, die anfangs ganz weit waren, sind jetzt mittelweit, die Augen werden offen gehalten. Nachdem die ganze Menge injiziert ist, legt Pat. die Stirn in Falten, hustet etwas Schleim aus. Die Reflexe sind lebhaft gesteigert. Auf Anruf reagiert Pat. schwach, gibt aber keine Antwort. Der Puls ist nur schwach fühlbar. Die Arme werden mit zitternden Bewegungen an den Leib gedrückt. Langsames Abklingen der Neospiranwirkung.

11.33 Uhr: Wiederholung der Injektion von 0,1 g Neospiran in 20 ccm Traubenzucker i.v. Nach Injektion von 6 ccm vertieft sich die Atmung wieder, die Augen werden geöffnet. Aus dem Mund fließt etwas galliger Schleim. Nach Injektion der ganzen Menge sind die Pupillen wieder mittelweit.

11.37 Uhr: Pat. erhält jetzt 0,2 g Neospiran in 4 ccm Traubenzucker i.m. Die Atmung bleibt daraufhin über längere Zeit besser, die Gesichtshaut wird in Falten gelegt. Nach 15 Minuten scheint dann die Wirkung der intramuskulären Injektion voll einzutreten. Man sieht mimische Bewegungen des Gesichts und hat deutlich den Eindruck, daß Pat. bei Anruf die Augenlieder hebt.

11.56 Uhr: Nochmals 0,1 g Neospiran i.v. Nach 1 Min. Niesen und Husten, die Augen werden weit aufgerissen, tiefe Atemzüge mit weit offenen Nasenlöchern. Nach kurzer Zeit leichtes Stöhnen, die Augen tränen, die Zähne werden aufeinandergebissen und die Hände zu Fäusten geballt.

15 Uhr: Wieder 0,1 g Neospiran i.v. Es tritt nach 2 Min. ein Niesreiz auf, die übrigen Erscheinungen unterscheiden sich nicht von den bisher beobachteten. 15,20 Uhr: 0,2 g Neospiran i.m. Keine wesentliche Aenderung gegenüber den vorhergehenden Beobachtungen.

18.50 Uhr: 0,1 g Neospiran in 20 ccm Traubenzucker i.v. Nach Injektion von 10 ccm tritt deutlicher Schweißausbruch ein, die Augen werden spontan aufgerissen, das Jammern wird stärker. Patient macht dauernd Schluck- und Kaubewegungen, die Atmung wird rascher und tiefer. Pat. gähnt und sucht mit der linken Hand an den Hals zu fassen. Der Puls ist voller und kräftiger.

18.55: Pat. reagiert jetzt deutlich auf Anruf mit Drehung des Kopfes nach der entsprechenden Richtung. Der ganze Gesichtsausdruck erscheint lebhafter und geordneter. Patient antwortet auf Fragen.

Die Untersuchung des bei Einlieferung entnommenen Blutes in der inneren Klinik ergab, daß 40% des vorhandenen Hämoglobins an Kohlenoxyd gebunden waren. Die Kohlenoxydhämoglobinkurve des Blutes sank im Laufe der Behandlung schnell ab.

Dieser Fall zeigt sehr deutlich, wie bei jeder neuen Injektion das Atemzentrum immer wieder angeregt wird, es kam jedesmal erneut zu besserer und tieferer Atmung. Der einmal nach einer Injektion erfolgte Niesreiz, wohl auf eine spezifische Reizung zurückzuführen, ähnlich wie es Fischmann beim Coramin beschrieben hat, führt ja seinerseits ebenfalls zu tieferer Inspiration. Das Gleiche gilt für das Husten und Gähnen. Auch das Stöhnen und Jammern beweist das Eintreten besserer Atmungstätigkeit.

## II. Klinische Beobachtungen über die Beeinflussung des Kreislaufes.

Wenn auch die momentane Wirkung des Neospiran auf das Atemzentrum zunächst das auffallendste ist, so gehen mit dieser Wirkung auch noch andere Effekte parallel, die für die ganze Wiederbelebung von gleich wichtiger Bedeutung sind, wie die Beseitigung der Atmungsinsuffizienz. Bei schweren lebensbedrohenden Zuständen steht immer die Sorge um die Atmung und den Kreislauf im Vordergrund, einerlei, ob es sich um narkotische Vergiftungen, um toxisch-infektiösen Kollaps oder um Störungen anderer Art handelt. Die Wiederbelebung ist stets an die Kreislauffunktion geknüpft, schon weil das Wiederbelebungsmittel an den Ort seiner Wirkung gebracht werden muß.

Von der Einwirkung auf den Kreislauf ist daher der Erfolg der Wiederbelebung stark abhängig. Zur Erklärung der erfolgreichen Bekämpfung des Kollapses sei eine kurze Uebersicht über den Mechanismus der verschiedenen Kollapsformen vorausgeschickt. Es wird unterschieden zwischen einem zentralen, hämodynamischen und einem peripheren, plasmatischen Kollaps, er kann mit gleichzeitiger Herzschwäche oder ohne solche eintreten, wobei es vom beginnenden bis zum ausgeprägten Stadium viele Zwischenstufen gibt. Das wesentliche eines Kollapses wird im allgemeinen in einer Verminderung der umlaufenden Blutmenge gesehen; die Blutmassen

sind irgendwo in den Gefäßen der Peripherie und den Depots abgelagert und dem Kreislauf entzogen. Dem Herzen wird zu wenig Blut angeboten, darum sieht es im Röntgenbild auch immer klein aus. Als Zeichen einer peripheren vasomotorischen Insuffizienz sind die Venen am Hals leer, der Gefäßtonus läßt nach, wodurch es zur Blutdrucksenkung kommt, der Puls ist klein, weich und frequent, die Haut blaß und kühl. Die Ursache eines Kollapses ist oft schwer einwandfrei festzustellen, da sich Herz- und Gefäßfunktion nicht streng von einander trennen lassen, und auch kombinierte Kollapsformen vorkommen.

Der zentrale, hämodynamische Kollaps ist eine Vasomotorenlähmung. Deren einfachste Form, der Ohnmachtsanfall, ist durch plötzlichen Verlust des Bewußtseins, hochgradige Blässe, kleinen frequenten Puls und außerordentlich niedrigen Blutdruck gekennzeichnet. Aehnliche Verhältnisse liegen bei dem Kollaps nach Blutverlusten vor. Nicht mehr rein hämodynamisch ist der häufige postoperative Kollaps, wo es neben der Lähmung des Vasomotorenzentrums bereits zu einem Plasmaaustritt aus dem Blut und zu einer erhöhten Stickstoffausscheidung kommt.

Reine Formen des peripheren, plasmatischen Kollapses liegen bei Verbrennungen vor, bei Traumen und beim Histaminschock. Hier entstehen infolge starker Plasmaverluste aus dem Blut in die Gewebe (vergl. das Lungenödem) eine Bluteindickung und eine Verschlechterung der Sauerstoffversorgung durch Permeabilitätsverminderung.

Die am Krankenbett häufigsten Kollapse bei Infektionskrankheiten, bei Peritonitis, bei Nahrungsmittelvergiftungen usw. haben meist ihre Ursache im darniederliegenden Kreislauf und nicht in primären Herzstörungen. Wenn dabei die Vasomotorenlähmung eine erhebliche Rolle spielt, so greifen doch auch periphere Faktoren häufig mit ein. Ob die zentrale, hämodynamische oder die periphere, plasmatische Form überwiegt, wird der Beurteilung jedes einzelnen Falles vorbehalten bleiben müssen. Eine endgültige Entscheidung dürfte oft gar nicht möglich sein.

Wenn bei der Therapie des Kollapses vor allem eine Mobilisierung der in den Geweben versackten Blutmassen durch Wiederherstellung des für die richtige Blutbewegung und Blutverteilung notwendigen Gefäßtonus angestrebt wird, um durch Erhöhung des Minutenvolumens des Herzens den Kreislauf zu heben und so eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung und Wiederbelebung des Körpers zu erreichen, so kann das auf zwei Wegen erreicht werden, einmal durch ein an der Peripherie angreifendes Mittel, ein Kreislaufanaleptikum und zum zweiten durch ein zentral angreifendes, oder Hirnanaleptikum. Bei Anwendung eines zentral angreifenden Analeptikums wird die Belebung (Vertiefung) der Atmung allein schon dazu beitragen können, die mechanischen Bedingungen des Kreis-

laufs zu bessern und die Sauerstoffaufnahme und den Sauerstofftransport zu fördern. Die Wirkung auf die Hirnrinde führt zum Erwachen und zu Willkürbewegungen, die den Kreislauf unterstützen. Gleichzeitig nimmt der Tonus des Vasomotorenzentrums zu, was eine Verengerung der kleinen Blutgefäße und eine Entleerung der Depots zur Folge hat, sodaß dem Herzen mehr Blut angeboten wird. Eine Blutdrucksteigerung ist dabei nicht maßgebend, denn der Nutzen des Analeptikums beruht auf einer Vermehrung der zirkulierenden Blutmenge, also einer Erhöhung des Minutenvolumens. Wenn so der Kreislauf mittelbar in seinen normalen Gang gebracht worden ist dann ergibt sich die weitere Förderung aller anderen Funktionen von selbst. Ein besonderer Vorteil zentraler Analeptika besteht aber noch darüber hinaus in der gesteigerten Ansprechbarkeit der nervösen Zentralorgane.

Alle Analeptika, sowohl die zentral wie die peripher angreifenden, sind Kreislaufmittel, bei den sogenannten Hirnanaleptika, zu denen das Neospiran gehört, ist die Erregung des Vasomotorenzentrums ein wichtiger Teil der allgemeinen Weckwirkung, der mit der Erregung des Atemzentrums eng verknüpft ist. Wie bei allen Analeptika läßt sich also auch beim Neospiran der Effekt der analeptischen Wirkung beim Kollaps am Kreislauf feststellen. Der Puls wird kräftiger und voller, der Blutdruck steigt nach den Untersuchungen von Haffner bis zu 20%, nach Untersuchungen von Winter um mindestens 10—30 mm Hg, die Haut wird besser durchblutet, vorhandene Zyanose verwandelt sich in rosige Farbe. Schäfer prüfte die Größe des Pulses nach Neospirangaben mit dem Sphygmomanometer und fand meistens eine Druckerhöhung von 10—20%, die auf eine Steigerung der strömenden Blutmenge und eine Erhöhung des Schlagvolumens zurückgeführt wird, was er durch eine mittels Neospiran bewirkte Ausschüttung der Blutdepots erklärt. Durch Neospiran werden also alle Erscheinungen und Folgen eines Kreislaufkollapses in wirksamster Weise behoben, wie auch aus den beschriebenen Fällen zu ersehen ist.

Im Gegensatz zu dieser leicht erfaßbaren Wirkung auf den Gesamtkreislauf durch die Anregung des zentralen Vasomotorentonus ist die Frage, ob dem Neospiran auch eine direkte Wirkung auf Herz und Gefäße zukommt, wohl wie bei allen Hirnanaleptika zu verneinen. Die entgiftende Wirkung von Kampher auf das hypodyname isolierte Froschherz ist von Wieland durch adsorptive Verdrängung erklärt worden. Die synthetischen Analeptika Hexeton, Cardiazol, Coramin, beheben erheblich zuverlässiger den durch Giftwirkung hervorgerufenen Stillstand des Straub'schen Froschherzens. Der darauf gegründete Schluß einer therapeutischen Herzwirkung dieser Mittel am Menschen ist nach Schön jedoch

irrig. In Versuchen am Starling'schen Herz-Lungenpräparat fanden Trendelenburg und Gremels am insuffizient gemachten Herzen keine Wirkung von Hexeton, Cardiazol, und Coramin. Auch Gollwitzer-Meier konnten keine Herzwirkung von Coramin und Cardiazol feststellen, ebenso blieb die Durchblutung der Coronargefäße unbeeinflußt.

Da wohl das Gleiche wie für Coramin und Cardiazol, auch für Neospiran zutrifft, erscheint bei reiner Herzinsuffizienz auch Neospiran bedenklich, da ja das Blut aus den Arteriolen und Kapillaren in die Venen verdrängt wird, somit das Blutangebot für das Herz vermehrt und dadurch an das bereits insuffiziente Herz noch größere Anforderungen gestellt werden und die Belastung somit größer statt kleiner wird. Neospiran würde so den zu überwindenden Widerstand noch erhöhen, ohne daß die Herzinsuffizienz behoben würde. Selbst wenn dem Neospiran eine geringe Herzwirkung zugesprochen würde, so würde diese Herzförderung weniger in Erscheinung treten als die Erhöhung der zugemuteten Arbeitsleistung, der arterielle Blutdruck würde zwar steigen, aber die Erhöhung kann schädlich sein, weil die Herzförderung hinter der Arbeitsvermehrung zurückbleibt, sodaß der Blutumlauf vermindert statt vermehrt wird. Neospiran besitzt also keine direkte Herzindikation, doch kann bei Fällen, in denen eine Kombination von Herz- und Gefäßschwäche vorliegt, durch Besserung des Kreislaufs und die dadurch bedingte Steigerung von Blutdruck und Schlagvolumen die Coronardurchblutung gesteigert werden. Dadurch wird der Herzmuskel besser durchblutet, es kommt so schließlich indirekt durch Neospiran auch zu einer Förderung des Herzens, dem neues Arbeitsmaterial verschafft wird, und damit zu einer allgemein belebenden Wirkung auf den ganzen Organismus. Schon Baetzner wies in seiner ersten Arbeit über Neospiran darauf hin, daß dem Mittel, keine direkte analeptische Wirkung auf das Herz zukommt, und empfahl deshalb, seine Wirkung durch Herzmittel wie Strophantin und Digitalispräparate zu unterstützen. Auch Böcker empfiehlt in solchen Fällen, besonders bei postoperativ eingetretener Kreislaufschwäche eine Kombination von Neospiran mit Herzmitteln.

## III. Die Dosierungsfrage.

Was nun die Dosierung des Neospiran betrifft, so darf man sich hierbei nicht an starre Formeln halten. Das geht ja ganz klar schon daraus

hervor, daß die wirksame Dosis einmal schon individuell schwanken kann, und zweitens von dem jeweiligen Zustand, der Körperverfassung, der Tiefe der Vergiftung und der Narkose, der Art des angewandten Narkotikums, der Schwere der Atemlähmung oder der Kreislaufinsuffizienz abhängig ist. So zeigen zunächst einmal die verschiedenen Narkotika starke Differenzen bezüglich der Dauer ihrer Wirkung. Die Inhalationsnarkotika haben bei ihrer schnellen Ausscheidung nur eine kurze Wirkungsdauer, wogegen die eigentlichen Schlafmittel, vor allem der Barbitursäurereihe, eine sehr protrahierte Wirkung besitzen. Die zeitlichen Verhältnisse sind also je nach dem zur Narkose oder auch zur Vergiftung angewandten Mittel sehr verschieden und man hat dies bei der Dosierung des Neospiran mit zu berücksichtigen.

Geht man nun von der Vorstellung aus, daß man die Narkose des Zentralnervensystems durch ein Krampfgift antagonistisch beeinflußt, also kompensiert, so wäre es an und für sich das Ideale, wenn wir je nach der Wirkungsdauer des Narkotikums ein genau solange wirkendes Analeptikum zur Verfügung hätten. Lähmung durch das Narkotikum und Erregung durch das Analeptikum würden sich genau die Wage halten und das Zentralnervensystem in den normalen Funktionsstand zurückbringen. Ein echter Antagonismus aber wird nur dann zu erwarten sein, wenn der Angriffspunkt des Narkotikums mit dem des Analeptikums identisch ist. Nach Hildebrandt ist dies der Fall bei Medinal und Cardiazol. Killian glaubt ähnliches auch für Avertin und Coramin, doch hält er nicht eine prompte Weckwirkung aus tiefstem Schlaf für das Wünschenswerte, sondern die akute Beseitigung eines lebensbedrohlichen Zustandes und seine Ueberführung in einen Wachzustand oder zum mindesten in einen Schlafzustand ungefährlichen Grades.

Es ist nun allgemein bekannt und in vielen tierexperimentellen und klinischen Erfahrungen gezeigt worden, daß ein durch ein Narkotikum gehemmtes Zentralnervensystem viel weniger empfindlich gegenüber Krampfgiften — und als solche kann man die Analeptika im Vergleich mit den Narkotika bezeichnen — viel weniger leicht ansprechbar ist, sodaß also bei einer Vergiftung bezw. in der Narkose die Dosis, die Krämpfe auslösend wirkt, sehr viel höher liegt, als der Norm entspricht, das heißt also, daß die toxische Dosis bei gelähmtem Zentralnervensystem — wie auch Baetzner schon feststellte, erhöht ist. Man muß daher, um einen Effekt zu erzielen, sehr viel höhere Dosen zur Erreichung der analeptischen Wirkung geben, die beim Nicht-Narkotisierten schon dicht

an der Grenze der Krämpfe liegen würden. Man kann in solchen Fällen die Injektionen von Neospiran in kurzen Abständen in verhältnismäßig hohen Dosen wiederholen. So wurden in dem hier beschriebenen Falle 0,5 g Neospiran i.v. und 0,4 g i.m. im Verlauf von 8 Stunden gegeben, das ist also etwa das Zehnfache der normalen Einzeldosis. Man kann also beim Neospiran im Gegensatz zu anderen Analeptika, die mehr auf das Herz wirken, sehr große Dosen geben, ohne Gefahr zu laufen, in die Giftzone zu gelangen. Dieses beweist auch die große therapeutische Breite von Neospiran. Auch geht daraus hervor, daß man, wenn eine einmalige Injektion von Neospiran noch nicht zu dem gewünschten Erfolge geführt hat, die Injektionen wiederholen und erst dann aufhören soll, wenn sich Zeichen stärkerer motorischer Erregung zeigen sollten.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den nur kurz wirkenden Narkotika. Auch hier wird man auf dem kurzen Gipfel des vollnarkotischen Zustandes eine hohe Dosis Neospiran geben können, jedoch können hier die zeitlichen Wirkungsverhältnisse auseinandergehen, und zwar so, daß die Wirkung des Neospiran länger andauert als die des Narkotikums. Man würde also nach Abklingen der Wirkung des Narkotikums gewissermaßen eine Vergiftung durch Neospiran, also Krämpfe epileptiformer Art bekommen. Hier zeigt sich die Flüchtigkeit und das schnelle Abklingen der Wirkung des Neospiran als ein großer Vorteil, denn dadurch wird die Gefahr, in die toxische Wirkung hineinzukommen, sehr erheblich herabgesetzt. Trotzdem wird es sich empfehlen, in diesen Fällen mit der Dosierung des Neospiran vorsichtiger zu sein als bei lang andauernden Vergiftungen.

## IV. Die Indikation des Neospiran auf Grund der praktischen Erfahrungen.

Baetzner bezeichnete das Mittel als ein Weckmittel bei Herabsetzung zentraler, lebenswichtiger Funktionen, d. h. bei Störungen kortikaler, subkortikaler und medullärer Zentren (bei anhaltenderen Störungen von Bewußtsein, Atmung und Kreislauf). Durch Vorträge und Veröffentlichungen gab Baetzner seine Ergebnisse mit Neospiran bekannt. Inzwischen kam Neospiran auch an zahlreichen anderen Stellen zur Untersuchung und zur Verwendung. In den Berichten darüber finden sich im allgemeinen recht günstige Urteile, die die Erfahrungen Baetzners

bestätigen. Dabei wurden besonders Erfolge bei Arzneimittelvergiftungen, bei diphtherischen Atem- und Kreislaufstörungen, bei Asphyxie Neugeborener und bei Narkosezwischenfällen hervorgehoben.

Nach den Prüfungen am chirurgischen Krankenbett kam das Neospiran bald auch in der inneren Medizin zur Anwendung. Schäfer berichtete als erster Internist über klinische Erfahrungen mit Neospiran. Er wandte Neospiran bei allen Fällen von Störungen von Atmung, Kreislauf und Bewußtsein an, zunächst bei Schlafmittel- und Kohlenoxydvergiftungen, wobei er die sonst üblichen Maßnahmen, wie Magenspülung und anschließend Eingießen von Abführmitteln durch den Magenschlauch oder Aderlaß bei Gasvergiftungen nicht unterließ. In einem besonders schweren Fall von Schlafmittelvergiftung (40 Tabletten Phanodorm) wurde zunächst Cardiazol, Coffein, Coramin und Lobelin ohne Erfolg angewandt. Nach intravenöser Applikation von Neospiran kam es dann zu vertiefter Atmung, vollererem Puls, nach weiteren Gaben zu weiterer erheblicher Besserung. Am anderen Tage war Pat. erwacht. Positive Ergebnisse, in denen Neospiran angewendet wurde, nachdem andere Mittel erfolglos geblieben waren, sind natürlich höher zu werten.

Schäfer berichtet dann von der eindrucksvollen Weckwirkung des Neospirans. Bei leichteren Vergiftungen kehrte das Bewußtsein schon nach einer intravenösen Injektion zurück, bei schwereren Vergiftungen zeigten sich zunächst Verzerrungen der Gesichtsmuskulatur, ungeordnete Bewegungen der Gliedmaßen, Hin- und Herwälzen und Stöhnen. Weiter berichtet Schäfer von der günstigen Beeinflussung von Atmung und Kreislauf, die er auf einen Einfluß des Neospiran auf das Atem- und Vasomotorenzentrum zurückführt. Eine direkte Wirkung auf das Herz nimmt auch er nicht an.

Schäfer erweiterte dann den Indikationsbereich des Neospiran auf Kollapszustände, wie sie im Verlauf von schweren Infektionskrankheiten, wie bei Diphtherie und Scharlach, auftreten, und wandte Neospiran auch bei Patienten mit Lungentuberkulose, bei denen die Kreislaufinsuffizienz im Vordergrund stand, mit guten Erfolgen an.

Auch Winter berichtet über seine Erfahrungen mit Neospiran auf dem Gebiete der inneren Medizin. Er beschreibt als erstes Symptom der Wiederbelebung eine mehr oder minder starke psychomotorische Unruhe, die ungemein rasch, manchmal noch während der Injektion eintritt, wobei der Grad der Unruhe verschieden ist. Manche Patienten grimmassieren, andere wälzen sich herum, schlagen auch um sich und stoßen Schreie aus, wieder andere bleiben körperlich ziemlich ruhig, beginnen aber unzusammenhängende Dinge zu plappern. Gleichzeitig rötet sich die Hautfarbe, die Akrozyanose schwindet; manche Patienten beginnen

zu transpirieren. Der Puls wird kräftiger und voller, der Blutdruck steigt an (um mindestens 10—30 mm Hg). Je nach der Schwere des Falles kommt es dann entweder sehr rasch zum völligen Erwachen oder zu einer gewissen Ansprechbarkeit bei meist bleibender Besserung des Pulses und der Atmung. Bei ganz schweren Fällen hat Winter die Injektionen unbedenklich halbstündlich wiederholt. Neben der Gefäßwirkung beschreibt er die sehr eklatante Beeinflussung der Atmung und hebt die günstige Wirkung von intravenösen Neospirangaben auf nicht allzu schweren Cheyne-Stokes'schen Atemtypus hervor.

Winter brachte dann Neospiran bei Coma diabeticum und Coma uraemicum zur Anwendung. Bei der Urämie stellte er außer einer vorübergehenden Wirkung auf die gestörte Atemtätigkeit keinen wesentlichen Effekt fest. Ausgezeichnet hat sich jedoch eine ständige Neospiranbehandlung bei den suburämischen Zustandsbildern bewährt. Es gelang durch intramuskuläre Neospirangaben in 4—6-stündlichen Intervallen, die von den Kranken so quälend empfundenen Atemnotanfälle zu beseitigen oder weitgehend zu bessern. Hierbei konnte Winter auch durch genaue Kontrollen feststellen, daß der ohnehin bedeutend erhöhte Blutdruck durch die Injektionen fast unbeeinflußt blieb, sehr zum Unterschied von der oben beschriebenen Blutdrucksteigerung, dem Effekt des Mittels beim Gefäßkollaps. Da also durch Neospiran keine Gefahr eines plötzlichen Blutdruckanstieges bei Hypertonikern besteht, gab Winter auch im Coma apoplecticum das Mittel mit Erfolg. Beim Coma diabeticum gab er Neospiran zugleich mit Insulin, wobei sich die Auflösung des Neospiran in Traubenzucker als besonders günstig erwies.

Winter berichtet dann weiter von der erfolgreichen Behandlung von zwei besonders schweren und hartnäckigen Fällen von Angina pectoris, bei denen nach intravenöser Injektion jedesmal ein promptes Sistieren des Anfalls eintrat, wobei wohl sicher die Glykoselösung zur Erzielung dieses Effektes ein wertvolles Adjuvans und eine glückliche Kombination darstellt. Weiter bewährte sich Neospiran bei Pneumonien und schweren grippösen Infekten mit den bekannten Erscheinungen der Erlahmung des peripheren Gefäßapparates, bei Schockzuständen, wie sie z. B. nach Reizkörpertherapie auftreten, ebenso in einem Falle eines schweren anaphylaktischen Zustandes nach Seruminjektion. Endlich gab Winter Neospiran prophylaktisch vor größeren Bauch- und Pleurapunktionen.

Auf allen Gebieten der Medizin, in denen ein Atmung und Kreislauf anregendes Mittel gebraucht wird, kam das Neospiran zur Anwendung. So berichtet Tiling über die Behandlung der Frühgeburten-Pneumonien und -asphyxien mit Neospiran. Er konnte bei allen Kindern eine ausgesprochene Wirkung feststellen. Nach wenigen Minuten wurde die Atmung

tiefer und regelmäßiger, wobei anfangs in einigen Fällen eine gewisse Unruhe der Kinder als Begleiterscheinung auftrat. Diese Unruhe klang jedoch sehr schnell ab, während die Wirkung auf das Atemzentrum 2—3 Stunden anhielt. Das Aussehen der Kinder wurde rosig, und zwar infolge besserer Arterialisierung unter gleichzeitiger Verbesserung des Kreislaufs. Tiling erwähnt noch einen Vorteil des Neospirans gegenüber Lobelin und Ikoral — und das ist die Möglichkeit, das Präparat per Os in Tropfen zu geben, denn die Frühgeburten sind gegen Temperatureinflüsse und -Unterschiede sehr empfindlich und jedes An- und Ausziehen stellt eine Belastung für Herz und Kreislauf eines lungenkranken Kindes dar. Auch bei der peroralen Verabreichung setzt nach den Beobachtungen Tilings die Wirkung innerhalb weniger Minuten ein und hält 2—3 Stunden an.

Ueber klinische Erfahrungen mit Neospiran berichtet auch Böck. Er hat in erster Linie alle Fälle von Asphyxie, aber auch Kollapszustände im Verlaufe von Pneumonien, Intoxikationen u. ä. mit Neospiran mit Erfolg behandelt. Böck verabfolgte zunächst Neospiran als subkutane Injektion, ging aber später dazu über, es oral zu geben, und gab z. B. bei Frühgeburten prophylaktisch dreimal täglich einen Tropfen Neospiran, wodurch asphiktische Anfälle, die bei der Einlieferung einwandfrei bestanden hatten, kaum mehr zum Ausdruck kamen.

Weiter schreibt Hanne über klinische Erfahrungen mit Neospiran in der Asphyxiebehandlung Neugeborener. Seine guten Erfahrungen faßt Hanne in dem Satz zusammen, daß er das Mittel in der Asphyxiebehandlung Neugeborener nicht mehr missen möchte.

Auch in der Universitäts-Frauenklinik der Charité (Leiter: Professor G. A. Wagner) wird Neospiran ständig bei asphyktischen Neugeborenen angewandt, und zwar durch subkutane oder intramuskuläre Injektion. In ganz dringenden Fällen wurde dort, die intravenöse Injektion beim Erwachsenen nachahmend, das Mittel in die Nabelvene injiziert. Bei diesen ersten Versuchen mit der Injektion in die Nabelvene kam es, da die Injektionsmenge erst gefunden werden mußte, verschiedentlich durch Ueberdosierung zu Krampfzuständen, die jedoch in keinem Falle tödlich endeten. Als günstigste Injektionsmenge wurden bei der Einverleibung in die Nabelvene nicht mehr als 2, bis höchstens 3 Teilstriche gegeben, bei der intramuskulären Injektion nicht mehr als $^1/_2$ ccm. Bei dieser Dosierung sind in den zahlreichen Fällen der Klinik Krampfzustände nicht mehr beobachtet worden.

In der gleichen Klinik wird nach allen etwas länger dauernden Inhalationsnarkosen nach Beendigung der Operation 20 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung mit 0,1 g Neospiran i. v. gegeben, und zwar zur

Verhütung von postoperativem Erbrechen. Ferrari berichtete nämlich über Erbrechen nach Inhalationsnarkosen und seine Verhütung durch Neospiran. Abgesehen von der Möglichkeit der Aspirationspneumonie durch Aspirieren des Erbrochenen weist Ferrari besonders auf die Möglichkeit der Verschleppung von Keimen in die übrige Bauchhöhle mit folgender Peritonitis durch unnütze Bewegungen hin, wie sie beim Erbrechen nach Inhalationsnarkosen auftreten. Ferrari hatte Neospiran bei einer schweren Asphyxie nach Appendektomie gegeben, und es war ihm dabei — das Kind hatte vorher mehrfach erbrochen — das akute Aussetzen des Würgens aufgefallen. Er konnte dann bei drei Kranken, die er in kurzen Abständen zweimal operierte, folgendes feststellen. Nach der ersten Operation hatten alle drei Kranken unter ungewöhnlich starkem Erbrechen zu leiden gehabt, nach der zweiten Operation trat nach intravenöser Injektion von 20 ccm einer 20%igen Traubenzuckerlösung mit 0,1 g Neospiran in allen drei Fällen keinerlei Erbrechen mehr auf. In einem anderen Falle setzte unmittelbar nach der Operation Erbrechen ein, worauf sofort Neospiran i.v. gegeben wurde. Etwa 10 Sekunden nach Beginn der Injektion hörte das Erbrechen völlig auf. Ferrari hat dann Neospiran in zahlreichen Fällen postoperativ gegeben, bei insgesamt 60 Kranken trat bei 50 kein postoperatives Erbrechen ein. Die Versuche an der Wagner'schen Klinik, mit Neospiran das Erbrechen nach Inhalationsnarkosen zu verhüten, werden erst seit kurzer Zeit durchgeführt, so daß ein endgültiges Ergebnis zur Zeit noch nicht gegeben werden kann.

Die so eindringliche Wirkung des Neospiran auf die Atmung ist aber nicht allein durch eine Einwirkung auf das Atemzentrum zu erklären, sondern nach neuesten Untersuchungen von Killian, Kuhlmann und Obenauer besitzen die Analeptika auch eine erregende Wirkungskomponente auf die Atemmuskulatur im Sinne einer Tonisierung. Die Tonisierung der Atemmuskulatur wird als günstige Wirkung betrachtet, sofern sie sich in gewissen Grenzen hält, weil sie den Entfaltungsmechanismus der Lunge anregt, weil sie zu einer Vergrößerung der Lungenoberfläche führt, welche eine Mehrdurchblutung der Lungenkapillaren hervorruft. Eine zu starke Tonisierung dagegen hemmt die Ventilationskomponente, verkleinert die Amplituden und läßt die bewegten Gasmengen sinken. Somit sind die Atmungskrämpfe erklärt, die bei der Behandlung der Asphyxie Neugeborener mit Neospiran durch Ueberdosierung bei den ersten Versuchen aufgetreten waren. Auf der anderen Seite erklärt aber das Vorhandensein eines tonisierenden Effektes des Neospiran auf die Atemmuskulatur die außerordentlichen Erfolge, welche man auf dem Gebiete der Wiederbelebung und der Beseitigung der

Asphyxien verschiedenster Ursache gehabt hat. Diese tonisierende Wirkung ist therapeutisch überaus wertvoll und hat sich in zahllosen Fällen bewährt. Solchen Tonusverlust der Atemmuskulatur der Brustwand oder des Zwerchfells und abnorme Verringerung der Atemoberfläche finden wir besonders in höherem Alter. So erklärt Killian die Erleichterung, welche der alte Patient nach Applikation der Analeptika verspürt. Es wird verständlich, warum die Statistik der postoperativen Lungenkomplikationen nach systematischer Verabfolgung höherer Dosen von Analeptika verbessert wird, es wird klar, warum Schäfer mit Neospiran dem Tuberkulösen mit eingeengter Lungenoberfläche Anregung und Erleichterung verschafft hat. Wegen der Tatsache der verstärkten Lungenentfaltung hält Killian bei den verschiedensten Krankheiten der Lunge, der Pleuren, der Brustwand und auch besonders bei pathologischen Prozessen in der Nähe des Zwerchfells die Analeptika für indiziert, denn bei diesen Zuständen ist gewöhnlich die Tätigkeit des Zwerchfells eingeschränkt, der Tonus der Atemmuskulatur herabgesetzt. Weiter finden wir eine Verminderung des Eigentonus der Atemmuskulatur als Teilerscheinung einer allgemeinen Erschlaffung quergestreifter Muskulatur bei toxischen Zuständen verschiedener Art und bei der Kachexie, wir finden sie vor allen Dingen bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd und anderen technischen Gasen und bei Vergiftungen durch Hypnotika, Narkotika und Alkaloide, ganz abgesehen von der zentralen Schädigung des Atemzentrums. So wird auch der im Anfang von Baetzner und später auch von anderen beschriebene eindrucksvolle Erfolg des Neospiran gerade bei Schlafmittel- und Leuchtgasvergiftungen klarer. Hierbei wird also durch die Analeptika nicht nur das Atemzentrum angeregt und sensibilisiert, sondern es wird auch der Tonusverlust der Atemmuskulatur, welcher zu einer abnormen Verkleinerung der Lungenoberfläche und Störung des Gasaustausches geführt hat, verbessert und beseitigt.

Killian, Kuhlmann, und Obenauer haben diese Tatsachen bei der Untersuchung der künstlichen Steigerung des Tonus der Atemmuskulatur festgestellt. Sie verwandten zur künstlichen Tonussteigerung in Vergleichsuntersuchungen Neospiran, Coramin und Cardiazol und konnten dabei feststellen, daß alle drei Substanzen eine erregende Wirkungskomponente auf die Atemmuskulatur im Sinne einer Tonisierung besitzen, die beim Neospiran und Coramin am deutlichsten in Erscheinung tritt und praktisch auszunutzen ist, während sie beim Cardiazol nur bei wiederholten Dosen allmählich deutlich wurde. Das Cardiazol soll in der Hauptsache durch seinen reinen Ventilationseffekt wirken, d. h., durch Steigerung der Frequenz und der Amplitude, während bei Neospiran und Coramin eine zusätzliche regelmäßige Tonisierung der Atemmuskulatur,

insbesondere des Zwerchfells nach jeder Injektion hinzukommt. So läßt sich also die von allen Klinikern als besonders eindrucksvoll geschilderte Wirkung des Neospiran auf die Atmung durch das gleichzeitige Ansetzen an zwei verschiedenen Punkten, am Atemzentrum und an der Atemmuskulatur, erklären.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die zahlreichen Berichte *) über die klinischen Erfahrungen mit Neospiran in sehr eindrucksvoller Weise die Wirkung dieses Analeptikums gezeigt und die ersten Untersuchungen von Baetzner vor fast drei Jahren vollauf bestätigt haben.

---

Es ist mir zum Schlusse eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Baetzner für die freundlichen Anregungen und die gütige Ueberlassung des Materials zu meiner Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen.

*) Nach Fertigstellung der Arbeit erschien (M. M. W. 1938, S. 1153) von Prof. Bruns, Königsberg eine Arbeit über die günstigen Ergebnisse einer umfangreichen Prüfung des Neospiran an internem Krankengut, die besonders auch dadurch wichtig ist, daß darin ganz allgemein und grundsätzlich die klinische Physiologie der Wirkung und Indikation von Wiederbelebungsmitteln behandelt wird.

## Schrifttum.


1. Baetzner: Neospiran als zentrales Wiederbelebungsmittel bei Störungen kortikaler, subkortikaler und medullärer Zentren. Dtsch. med. Wschr. 1936, Nr. 50.
2. — —: Ueber ein neues Wiederbelebungsmittel. Vortrag Dtsch. Mil.-ärztl. Ges. Okt. 1936.
3. Böck: Klinische Erfahrungen über Neospiran. Kind.ärztl. Praxis 1937, Nr. 10.
4. Böck: Chirurgische Erfahrungen mit Neospiran. Klin. Wschr. 1938, Nr. 12.
5. Bruns: Die Rolle der Analeptika in der Wiederbelebungstechnik. Dtsch. med. Wschr. 1936, Nr. 26.
6. Büssemaker: Ueber den Einfluß einiger Analeptika auf den orthostatischen Kreislaufkollaps im Unterdruck. Ztschr. f. exper. Med. 1937, Bd. 100, H. 6.
7. — —: Die Verhütung und Behandlung der Höhen- und Bergkrankheit. Med. Klin. 1938, Nr. 13.
8. Döring: Erfahrungen mit dem neuen Analeptikum Neospiran und seine Anwendung als Wiederbelebungsmittel. Med. Klin. 1937, Nr. 49.
9. Ferrari: Ueber Erbrechen nach Inhalationsnarkosen und seine Verhütung durch Neospiran. Ztschr. „Der Chirurg" 1938, Nr. 9.
10. Flaum: Kritik der Cardiazolwirkung. Klin. Wschr. 1935, Nr. 43.
11. Glauner: Ueber die analeptische Wirkung alkylierter Säurediamide. Diss. Tübingen 1936.
12. Gollwitzer-Meier: Untersuchungen über die Kreislaufwirkung einiger Analeptika. Klin. Wschr. 1936, S. 508.
13. Haffner: Vortrag Pharmakolog. Kongreß München 1935.
14. Haffner, Baetzner, Schellong: Ueber ein neues Wiederbelebungsmittel. Med. Klin. 1935, Nr. 48.
15. Hanne: Klinische Erfahrungen mit Neospiran in der Asphyxiebehandlung Neugeborener. Dtsch. med. Wschr. 1937, Nr. 52.

16. Hildebrandt: Pharmakologie der Kreislaufanaleptika. Dtsch. med. Wschr. 1936, Nr. 35.

17. — —: Pentamethylentetrazol. (Cardiazol). Naunyn-Schmiedeberger Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1926, Bd. 6.

18. — —: Ueber Cardiazol, ein in wässeriger Lösung subkutan injizierbares neues Analeptikum. Klin. Wschr. 1925, Nr. 35.

19. Killian: Ueber die Narkose des praktischen Arztes. Ztschr. f. ärztl. Fortbildung 1936, Nr. 25.

20. Killian, Kuhlmann, Obenauer: Der Regulierungsmechanismus der Lungenentfaltung und Atemoberfläche. Arch. f. klin. Chir. Bd. 190, H. 4.

21. Münz: Zur erregenden Wirkung von Stickstoffverbindungen. Diss. Tübingen 1937.

22. Schäfer: Klin. Erfahrungen über Neospiran. Fortschr. d. Therap., 1937, Nr. 3.

23. Schön: Die praktische Bedeutung und Anwendung der Kreislaufanaleptika. Dtsch. med. Wschr. 1936, Nr. 34.

24. — —: Neuere Kreislaufmittel und ihre Anwendung bei lebensbedrohlichen Zuständen. Ergebn. d. Chir. u. Orthop. 1938, Bd. 21.

25. Singer: Vergleichende Untersuchungen über die analeptische Wirkung von Neospiran und Cardiazol. Med. Klin. 1937, Nr. 28.

26. Stumm: Klinische Erfahrungen mit Neospiran. Diss. Königsberg 1937.

27. Tiling: Ueber die Behandlung der Frühgeburten-Pneumonien und -asphyxien mit Neospiran. Kinderärztl. Praxis 1937, Nr. 10.

28. Trendelenburg: Richtlinien der medikamentösen Behandlung der Kreislaufinsuffizienz. Münchn. med. Wschr. 1929, S. 1151.

29. — —: Ueber die Wirkung einiger neuer Kreislaufinsuffizienz. Med. Klin. 1929, S. 1573.

30. Winter: Die Behandlung der Atmungs- und Kreislaufinsuffizienz mit Neospiran. Wien. med. Wschr. 1937, Nr. 36 u. 37.

31. Fischmann: Coramin als Weckmittel bei Avertin-Narkosen. Dtsch. med. Wschr. 1932, Nr. 6.

# Lebenslauf.

Am 12. Februar 1913 wurde ich, Ulpiano v. Ondarza, als Sohn des damaligen Hauptmanns Ramon v. Ondarza zu Schwerin in Mecklenburg geboren. Dortselbst besuchte ich die Vorschule, später das Gymnasium und bestand, nachdem meine Eltern nach Reinbeck bei Hamburg verzogen waren, Ostern 1932 auf dem Gymnasium zu Bergedorf bei Hamburg die Reifeprüfung. Dann studierte ich an der Hansischen Universität Medizin und bestand im August 1934 dortselbst das Physikum. Im November 1934 trat ich in Rostock ins Heer ein, um den Beruf eines Sanitätsoffiziers zu ergreifen. Im April 1935 wurde ich nach Berlin zur Militärärztlichen Akademie abkommandiert und bestand im Oktober 1937 an der Berliner Friedrich-Wilhelms-Universität das Staatsexamen. Dann wurde ich zur Ableistung des Praktischen Jahres als Unterarzt zur Charité kommandiert, wo ich zur Zeit an der Frauenklinik tätig bin.